

THESIS

MUNICH

1967

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
MIT EPIKUTAN- UND AGAR-GEL-DIFFUSIONSTESTEN
ZUM NACHWEIS MEDIKAMENTÖSER ALLERGIEN
BEI CHRONISCH-KRANKEN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Ingrid *L* Falco

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. C. G. Schirren

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT EPIKUTAN- UND
AGAR-GEL-DIFFUSIONSTESTEN ZUM NACHWEIS MEDI-
KAMENTÖSER ALLERGIEN BEI CHRONISCH-KRANKEN.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Ingrid F a l c o
aus Weiden/Opf.

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.Dr.S.BORELLI
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.C.G.SCHIRREN
Dekan:	Prof.Dr.F.HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.1967

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
Methoden zum Nachweis einer Medikamentenallergie	
B. Experimenteller Teil	7
1. Agar-Gel-Diffusion nach Ouchterlony, Methodik und Voruntersuehungen	
2. Vergleich des Epikutantestes mit der Agar-Gel-Diffusion bei Allergikern	
C. Tuberkulose und Allergie	14
3. Tuberkulostatica und ihre Nebenwirkungen	
4. Allergienachweis bei Tbc-Patienten im Epikutantest und in der Agar-Gel-Diffusion und Wertung ihrer Aussagekraft	
D. Diskussion	41
E. Zusammenfassung	44
F. Anhang	46
G. Literatur	50
H. Lebenslauf	56



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0178

Vergleichende Untersuchungen mit
Epikutan- und Agar-Gel-Diffusionstesten zum
Nachweis medikamentöser Allergien bei Chro-
nisch-Kranken.

A. Einleitung

Die ausgedehnte Anwendung moderner Arzneimittel bringt es mit sich, daß Nebenwirkungen immer häufiger beobachtet werden. Diese umfassen einerseits Intoxikationserscheinungen, andererseits allergische Medikamentenreaktionen.

Intoxikationserscheinungen sind gekennzeichnet durch ein wirkungsspezifisches Krankheitsbild, das durch die pharmakologische Potenz des betreffenden Arzneimittels geprägt ist. Sie werden zu-
meist durch Überdosierung hervorgerufen und lassen sich somit bei Beachtung pharmakologischer Gesetze vermeiden. Nicht selten treten sie auch bei Kombination von Medikamenten auf, die chemisch miteinander reagieren: Inkompatibilitäts-Reaktionen.

Allergische Arzneimittelreaktionen entstehen dagegen bei Verordnung der üblichen therapeutischen

Dosen. Sie beruhen auf einer Antigen-Antikörper (AG-AK-) Reaktion, d. h. der individuellen allergischen Reaktionsbereitschaft des Menschen und sind höchstens indirekt abhängig von der Dosis und der pharmakologischen Eigenpotenz des Medikamentes.

Allergische Nebenwirkungen übertreffen heute bei weitem die Intoxikationen und werden sicher auch weiterhin noch zahlenmäßig zunehmen. Ursachen dafür sind in erster Linie der laufend steigende Medikamenten-Konsum und die zu freizügige Anwendung ohne strenge Indikation.

GSELL machte eine Aufstellung über den Verbrauch der wichtigsten Arzneimittel 1952 in Amerika:

Antibiotika	900 000 kg
Penicillin	360 000 kg
Streptomycin	250 000 kg
Breitspektrum	290 000 kg
Sulfonamide	250 000 kg
Aspirin	650 000 kg
Barbiturate	36 000 kg

Manche Autoren schätzen, daß kaum mehr als 20 % des Medikamentenverbrauches einer sinnvollen Anwendung und strengen Indikation entsprechen.

Das klinische Bild allergischer Arzneimittelre-

aktionen ist sehr polymorph: Es umfaßt alle konventionellen Krankheitsbilder der Haut und der inneren Organe. Darunter sind Symptomengruppierungen, deren allergische Genese manchmal nur schwer zu erkennen bzw. von toxischen Erscheinungen und dem Grundkrankheitsbild zu unterscheiden ist (z. B. Arzneifieber). Es zeigt somit die Arzneimittelallergie oft "allergiefremde Züge."

Als mögliche Ursache wird für diese Erscheinung diskutiert, daß sich bei medikamentösen Allergien die AG-AK-Reaktion besonders leicht an Organen manifestieren kann, die durch die Grundkrankheit verändert sind und eine stärkere Reaktionsbereitschaft aufweisen. Auch könnte ein Medikament durch seine pharmakologische Wirkung die AG-AK-Reaktion auf das beeinflusste Organ lenken.

Medikamente sind mit wenigen Ausnahmen wie Insulin, ACTH, Seren keine Vollantigene, sondern müssen nach Landsteiner als Haptene oder Halbantigene angesehen werden. Sie gewinnen die Fähigkeit zur Induktion der Antikörperbildung erst dadurch, daß sie an körpereigenes Eiweiß, meist vom Typ der Globuline gekoppelt werden. Gegen diesen Komplex-Vollantigen- erfolgt eine Sensibilisierung. Dabei zeigt sich häufig die bemerkenswerte Tatsache, daß nach eingetretener Sensibilisierung zur Auslösung der allergischen Reaktion nicht mehr obligat

der Komplex erforderlich ist, sondern ggf. das Hapten nur als Starter der AG-AK-Reaktion genügt (14).

Die Erklärung dafür ist, daß allein das Medikament die determinante Gruppe für die aktiven Areale, die "combining sites" an der Oberfläche des Antikörpers darstellt. Das ist auch der Schlüssel zum Verständnis eines in der Klinik der arzneimittelallergischen Reaktionen häufig anzutreffenden Phänomens, der sog. Gruppenallergie. Verschiedene chemische Körper, die ein gemeinsames Strukturmerkmal besitzen oder auch nur im menschlichen Körper zu einer gleichen Verbindung um- oder abgebaut werden können, besitzen somit auch die gleiche determinante Gruppe. So sehen wir also mitunter allergische Reaktionen "ohne vorausgegangene Sensibilisierung", doch nur scheinbar!

Beispiele dafür sind aromatische Substanzen, die zumeist in Parastellung eine primär substituierte Aminogruppe tragen "Paragruppenallergie", Pollenantigene verschiedener Pflanzenfamilien und Schimmelpilzsporen mit Penicillin und Trichophyton.

Besonders der Paragruppenallergie (Anaesthesin, Sulfonamide, Novocain, Marfanil, PAS) ist eine große klinische Bedeutung zuzusprechen.

Zur Erkennung der allergischen Reaktionen wurden viele Nachweise ausgearbeitet. Wir greifen in dieser

Arbeit die Hautteste und die Agar-Gel-Diffusion von OUDIN und OUCHTERLONY heraus (29).

Von den verschiedenen Hauttest-Methoden werden bevorzugt durchgeführt: der Epikutantest (Patch-test) und der Intrakutantest. Ihr Wert wird nicht einheitlich beurteilt.

Nachfolgende Aufstellung zeigt, wie bei den Epikutan-Testungen der Prozentsatz der ätiologisch geklärten Ekzeme von Autor zu Autor schwankt:

Autor	Jahr	Zahl der Ekzematiker	epikutan positiv
MELKI G. R. DUBSKY E.	1954	270	60 %
SIDI E. HINCHY M.	1955	3746	20,5 %
LANGER E. KRÜGER H.	1954	678	39,8 %
HEGYI E. FARKAS J.	1954	836	21,1 %

Die Epikutanprobe dient vorzugsweise zum Antigennachweis beim Vorliegen einer allergischen Erscheinung des Spätreaktionstyps, also vor allem von ekzematösen

Erscheinungen, die in Ausnahmefällen hämatogen, in der Regel durch Kontakt entstanden sind.

Die Intrakutanprobe dient zum Nachweis der Allergene vom Sofortreaktionstyp. Fehlergebnisse der Kutanproben sind sowohl bei positivem, als auch negativem Ausfall in Betracht zu ziehen.

Gerade bei Testung mit Haptenen bleibt mitunter trotz vorangegangener Sensibilisierung eine Reaktion aus. Diese "falsch positiven" und "falsch negativen" Testergebnisse beruhen jedoch zumeist auf methodischen Fehlern und Unzulänglichkeiten, die inzwischen sehr eingehend studiert wurden. Auch die schärfsten Kritiker benützen daher weiterhin die Hautproben als wichtigste der sogenannten "einfachen Nachweismethoden" für das Vorliegen einer Allergie- allerdings in Kombination mit weiteren Untersuchungen!

Die Agar-Gel-Diffusionsmethode hat in den letzten Jahren weitgehende Anwendung in der Immunologie gefunden. Sie soll dem Nachweis von humoralen präzipitierenden Antikörpern (z. B. bei medikamentösen Allergien) dienen. In der Praxis liegt der wesentliche Vorteil der Diffusionsmethode darin, daß sie leicht und in vitro anwendbar ist. Sie erspart dem Kranken das Risiko einer zusätzlichen Sensibilisierung oder einer akuten allergischen Allgemeinreaktion, das mit den direkten

und den indirekten (Übertragungsversuche) Hauttesten immer verbunden ist.

Über den Wert der Agar-Gel-Diffusion sind die Diskussionen bis heute noch nicht abgeschlossen (4). Auf jeden Fall handelt es sich bei ihr um eine sehr wertvolle serologische Nachweismethode, die wir heute nicht mehr missen möchten. Dem kritischen Untersucher gibt sie zusammen mit den verschiedenen anderen serologischen Untersuchungen und mit den Hauttestungen wertvolle Hinweise auf das evtl. Vorliegen einer Allergie.

Der eigentliche klinische Aktualitätsnachweis einer so gefundenen Sensibilisierung geschieht immer noch in klassischer Weise durch "Antigenexposition nach vorausgegangener Karenz" am Patienten selber.

B. Experimenteller Teil

1. Agar-Gel-Diffusion nach Ouchterlony, Methodik und Voruntersuchungen.

Zur Einarbeitung in die Methode versuchten wir in 123 Seren von Kranken mit atopischer konstitutioneller Neurodermitis mit der Agar-Gel-Diffusionsmethode nach OUCHTERLONY (29) präzipitierende Antikörper

nachzuweisen. Als Antigene benutzen wir Pollen-, Schimmelpilz- und Nahrungsmittелеxtrakte.

Die Methode wurde wie folgt ausgeführt:

1,5 % Difco-Agar, durch Natronlauge auf einen pH von 7,5 eingestellt und durch 0,01 %ige Merthiolatlösung konserviert, wurde in Petrischalen gegossen. Nach dem Erstarren des Agars wurden Löcher nach einem unter der Petrischale liegendem Schema ausgestochen, deren Durchmesser ungefähr 0,5 cm betrug und die in gleichen Abständen von 0,5 cm voneinander entfernt lagen. 6 Löcher wurden kranzförmig angeordnet, ein Loch war im Zentrum der Petrischale. Der Boden der Löcher wurde mit etwas flüssigem Agar bedeckt. In die mittlere Vertiefung füllten wir einen Tropfen der Allergene, in die peripheren Vertiefungen dann je einen Tropfen der zu untersuchenden Seren. Da die Allergene und die Seren sich in flüssigem Zustand befinden sollten, mußte die "feuchte Kammer" aufrechterhalten werden. Zu diesem Zweck brachten wir unterhalb des Deckels der Schalen ein rundes, angefeuchtetes Filterpapier an, das täglich angefeuchtet wurde. Die Ergebnisse wurden nach 12, 24, 48 und 72 Stunden abgelesen, stehen aber hier aus methodischen Gründen nicht zur Diskussion.

2. Vergleich des Epikutantestes mit der Agar-Gel-Diffusion bei Allergikern.

In der Asthma- und Allergie-Klinik Davos-Wolfgang wählten wir elf Patienten aus, die auf Grund ihrer klinischen Symptome und ihrer Anamnese auf Medikamentenallergie stark verdächtig waren. Nach vorausgegangener Epikutan- und Intrakutantestung führten wir die Agar-Gel-Diffusion wie oben angegeben durch. Als Allergene benutzten wir fünf der am häufigsten eingenommenen Arzneimittel wie: Pyramidon, Aspirin, Sulfonamide, Penicillin und Depotpenicillin.

Ergaben die Anamnese oder die Hauttestung bestimmte Hinweise, daß noch ein Arzneimittel einer anderen Medikamentengruppe die Erkrankung ausgelöst haben könnte, so wurde zusätzlich zu den fünf genannten "Standard-Antigenen" die ermittelte Chemikalie mitgetestet.

Wir führten zwei Durchgänge in der Agar-Gel-Diffusion durch. Im ersten Durchgang zeigten vier der elf untersuchten Seren ein positives Ergebnis auf Aspirin. Unter den vier Patienten waren zwei Neurodermitiker und ein Patient mit Urtikaria. Eine Relation zwischen den positiven Ergebnissen und den anamnestischen Angaben war nicht feststellbar. Die Probe fiel bei allen Medikamenten negativ aus, die als auslösende

Ursache angeschuldigt waren.

Um unsere Ergebnisse zu überprüfen führten wir die Diffusionsmethode nach 12 Stunden noch einmal mit denselben Seren und Antigenen durch. Jetzt brachten wir zentral jeweils das Antigen ein, während die Seren der verschiedenen Patienten in die peripheren kranzförmig ausgestanzten Löcher kamen.

Wir erhielten bei allen Patienten stark positive Ergebnisse auf Aspirin. Die anderen Medikamente zeigten wiederum keine Reaktion.

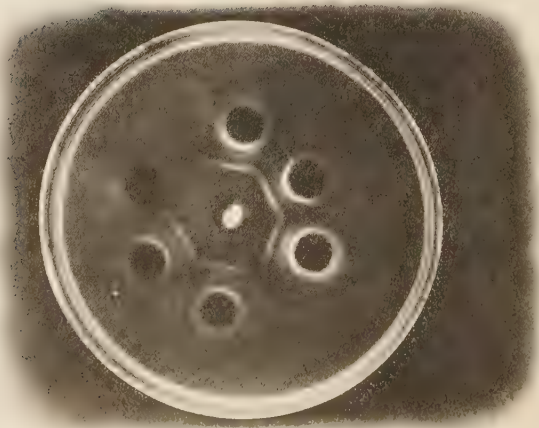
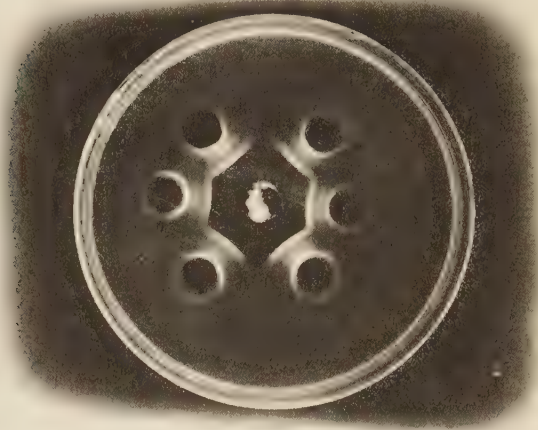
Aus Tabelle 1 sind die klinischen Symptome der Patienten, die anamnestischen Hinweise, die Ergebnisse der Hauttestungen und der Agar-Gel-Diffusion zu ersehen.

- + deutliche Ausfällung
- keine Ausfällung
- o nicht getestet

Name des Patienten	klinische Symptome	anamnestische Hinweise	nachgewiesene Antigene vom Soforttyp	Epikutan- testung	Aspelin I Durch- gang	Aspelin II Durch- gang	Pyrami- don	Sulfona- mid	Peni- cillin	Depot- peni- cillin	Strept- zycin	Para- xanin	Queck- silber	Strept- tomycin	Beryllium	Kobalt	Nickel	Chrom	Phenyl- gan	Lat- ractil	Viomy- cin
St. U.	Urtikaria, Ekzem, Ödem, Pruritus	Medikamenten- unverträglichkeit	Müsse, Pilze, Schafhaare	Antibiotika, Acceleratoren	+	+	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sch. S.	Urtikaria, Ekzem, Neuroder- mitis	Erdbeeren		Salicylsäure, Quecksilber	+	+	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P. Ch.	Neuroder- mitis, Alkohol- Bronchitis, Ek- zem,	Erdbeeren, Alkohol, Butter	Pollen, Staub, Kat- zenhaare	Streptomycin	+	+	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K. K.	Urtikaria, Ekzem	Labordämpfe	Bettfedern, Müsse, Schimmelpilze		-	+	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B. J.	Bronchitis, Asthma, Kontakt- Ekzem m. Generalisation	Zementkontakt, Metallkontakt		Chrom	-	+	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D. H.	Kontakt- Ekzem, Pruritus	Strumpfhalters, Ekzem		Kobalt, Nickel	-	+	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E. J.	Urtikaria, Heuschnupfen		Trichophyton		-	+	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L. H.	Asthma, Ekzem, Bronchitis	Metalldampfkontakt	Hausstaub, Tierhaare	Beryllium	+	+	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P. E.	starkes Erdbeeren- Ödem	Phenothiazin			-	+	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sch. F.	Urtikaria	Viomycin			-	+	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E. L.	Asthma, Urtikaria, Quincke- Ödem	Streptomycin			-	+	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Strukturformeln siehe Anhang

Abbildung I und 2 zeigen die beiden Petrischalen
mit den Ausfällungen der elf Seren auf Aspirin.



Bedeutsam sind die unterschiedlichen positiven Ergebnisse unter denselben Versuchsbedingungen (und innerhalb von 12 Stunden) mit denselben Seren. Eine exakte Begründung kann hier nicht gegeben werden, doch gehen wir darauf noch in der Diskussion ein.

Es wäre der Nachweis präzipitierender Antikörper gegen Aspirin an sich beim vorliegenden Krankengut nicht verwunderlich. Es handelt sich ja um Patienten, die auf Grund der Anamnese und der klinischen Erscheinungen speziell ausgesucht wurden als "verdächtig auf Medikamentenallergie". Allerdings findet man in der Praxis seltener allergische Hauterscheinungen nach Aspiringabe, als vielmehr asthmatische Reaktionen. Die häufigen positiven Ergebnisse auf Aspirin in unserer Versuchsreihe ließen sich trotzdem erklären, wenn man die Einteilung der Antikörper von ADO in "Zeugen" und "aggressive" (6) damit in Einklang bringen würde.

Die Antikörper gegen Aspirin wären dann im Serum der Kranken in hohem Titer vorhanden, deshalb auch im Diffusionstest leicht nachzuweisen, doch brauchten sie klinisch trotzdem nur selten allergische Erscheinungen hervorzurufen. Sie sind "Zeugen" der stattgefundenen Sensibilisierung

gegen Aspirin, deren Häufigkeit bei dem heute üblichen hohen Konsum durchaus verständlich erschiene.

"Aggressive" Antikörper wären im Gegensatz dazu solche, die im Agar-Gel-Diffusionstest nur schwer und selten nachgewiesen werden können, aber häufig allergische Reaktionen verursachen.

Dazu gehören die Antibiotica. Zu beachten ist bei den vorliegenden Versuchen das Fehlen einer Relation zwischen den Ergebnissen im Agar-Gel-Diffusionstest zu der im Epikutantest. Diese Beobachtung wird von anderen Untersuchern bestätigt und ist an sich nicht überraschend, da ja der Epikutantest vor allem zellgebundene Antikörper nachweist, während im Diffusionstest nur präzipitierende Antikörper erfaßt werden können.

C. Tuberkulose und Allergie

3. Tuberkulostatika und ihre Nebenwirkungen.

Die 3. Probandengruppe stellten Tuberkulosepatienten. Bekanntlich ist für die Sensibilisierung gegen ein Medikament die Behandlungsintensität und damit die Dosis ein wichtiger Faktor (8). Auftreten einer Überempfindlichkeit nach Antigenüberlastung ist kein seltenes Ereignis.

Tuberkulosepatienten werden unter eine Langzeittherapie gestellt, bei gleichzeitiger hoher Dosierung, häufig, d. h. bei schweren Fällen, ohne Rücksicht auf die Gefahr von möglichen allergischen Nebenwirkungen. Es ist längst bekannt, daß sich unter ihnen daher auch eine hohe Rate von Medikamentenallergikern befindet.

Vermutet man bei einem Tbc-Patienten eine Medikamentenallergie, so wird man verständlicherweise zunächst bei den Tuberkulostatika die Ursache suchen.

Die spezifisch gegen die pathogenen Mycobakterien wirksamen und in der Therapie der Tuberkulose eingeführten Mittel kann man in zwei große Gruppen einteilen:

1. spezifische Antibiotica:

Streptomycin (SM), Viomycin (VM),
Terramycin (TM), Neomycin,
Cycloserin (CS), Kanamycin (KM).

2. Chemotherapeutica:

Paraaminosalicylsäure (PAS), Sulfon-
derivate, Thiosemikarbazone (TSC),
Isonikotinsäurehydrazid (INH),
Pyrazinamid (PA), Reazid.

In neuester Zeit kamen noch einige weitere Antibiotica hinzu mit deutlicher tuberkulostatischer Wirkung (in vitro wie in vivo) z. B. Streptovaricin, Novobiocin.

Bereits erfolgreich angewandt wird davon das Isonikotinsäurederivat, Ethionamid.

Von all diesen Präparaten sind SM, INH und PAS die "klassischen" Mittel, während die übrigen zu den "zweitrangigen" gezählt werden, die aber bei Unverträglichkeitserscheinungen oder Versagen der ersteren bzw. in Kombination auch noch Wesentliches zu leisten vermögen.

In der Literatur wurden viele toxische und allergische Nebenwirkungen der Tuberkulostatika angeführt. Wir wollen versuchen hier die wesentlichen allergischen Nebenwirkungen aufzuzeigen, unter Berücksichtigung der Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen toxischen und allergischen Nebenreaktionen.

Nebenwirkungen des wichtigsten Tuberkulostatikums der Antibiotica-Reihe, des Streptomycins, das in reiner Form (SM) und in hydrierter Form (DHSM) benützt wird, wurden früher häufig gesehen aber (in den meisten Fällen wohl auch zu Recht) Ver-

unreinigungen zugeschrieben. Heute sind bei den neuen Präparaten die Nebenreaktionen seltener (34). Am bedeutsamsten ist die Neurotoxizität, die sich besonders am Gehör- und Gleichgewichtsorgan auswirkt (bei 50 % der Patienten) (23).

Mitunter treten auch Störungen des Magen-Darmtraktes auf, da durch SM die normale Darmflora und die Vitaminresorption verändert wird (13).

Für uns sind die allergischen Erscheinungen des SM am bedeutsamsten. Die SM-Allergie kann zu Hautausschlägen führen, die meist harmloser Natur sind (scarlatiniformes und morbilliformes Exanthem) (9). Ernstere allergische Symptome, wie eine Erythrodermie können ebenfalls beobachtet werden (1).

Allergische Erscheinungen sind bei SM wohlgemerkt häufiger, als bei dem heute zumeist benutzten DHSM (13). Speziell die SM-Allergie äußert sich bei 5 - 8 % der Therapierten in einer Urticaria (27), oft mit anderen Schockfragmenten gekoppelt, die in Eosinophilie oder Fieber bestehen können (17). 2 - 3 % der Behandelten weisen ein Exanthem mit hämorrhagischer Note auf (1). In vielen Fällen klagen die Patienten über starken Pruritus. Vereinzelt findet man ein Erythema exsudativum

multiforme (30), Periarteriitis nodosa (37), Lupus erythematodes disseminatus.

Bekannt ist, daß SM relativ häufig zu einer Kontaktdermatitis führt. 20 % des Pflegepersonals werden davon befallen (15,22), wobei sehr oft Konjunktivitis und Lidödem auftreten (25). Meist tritt die Kontaktdermatitis nach einer Latenzzeit von ungefähr 12 Monaten auf (16).

PAS ist ein sehr verträgliches Tuberkulostatikum und wird bei den meisten Kombinationsbehandlungen verwandt. Schwere allergische Nebenwirkungen sind selten. Die häufigsten Begleiterscheinungen (etwa bei 20 % der Behandelten) sind gastrointestinale Beschwerden, wie Anorexie, Nausea und Meteorismus. Sie sind durch einschleichende Behandlung zumeist zu vermeiden. Die Genese dieser Beschwerden läßt sich nicht sicher bestimmen. Toxische Exantheme in Form von flüchtigen scarlatiniformen und mortilliformen Ausschlägen sind beobachtet worden (12). Sehr selten sieht man einen Lichen-ruber-planus-artigen Ausschlag (1). BÜNGER fand, daß PAS relativ leicht Lichtsensibilisierung hervorrufen kann. Bei PAS-Behandelten traten nach indirekter Lichteinwirkung Rötung und Schwellung der Haut

mit nachfolgender Schuppung auf. Nebenreaktionen von PAS sind bei 20 % der Patienten zu beobachten. Sie erscheinen meist zwischen dem 10. und 15. Behandlungstag und klingen bei Absetzen des Medikamentes wieder ab.

Die eindeutig allergischen Hautsymptome äußern sich als Drüsenschwellungen (21, 36), Pruritus, in Form von Exanthemen, gelegentlich als Urtikaria und seltener als Quincke-Ödem (22).

Auch die Schleimhäute, z. B. die Mundhöhle, können Sitz der Veränderung sein (38).

EREMJAN beobachtete bei PAS-Behandelten, die später Sulfonamide bekamen, stärkste allergische Zeichen (2). Er weist damit auf diese wichtige Form der Gruppensensibilisierung hin, die oft durch Unkenntnis zu verhängnisvollen Verknüpfungen führen kann.

ALBAHARY schreibt, daß bei der Hälfte der sulfonamid-überempfindlichen Personen positive Testergebnisse auf PAS (und Aspirin) zu finden sind (3).

Kontaktekzeme bei PAS-Therapie sind seltener als nach SM (35). Sie beginnen ebenfalls mit Pruritus, Rötung und Schwellung der Hände und schuppen zart ab. Das Gesicht ist fast immer mitbeteiligt vor allem die Periorbitalgegend.

Bei INH werden bei der üblichen Dosierung von 3 - 5 mg/kg/ die in der Regel keine nennenswerten Symptome beobachtet (2). Wird die Dosis auf 5 - 10 mg/kg/ die erhöht, so treten bei 20 % der Behandelten meist zwischen der 2. und 3. Woche flüchtige Beschwerden auf, die den Abbruch der Therapie aber nur selten erforderlich machen (10). An Symptomen werden beobachtet: Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Obstipation (33).

Ernster zu nehmen sind die Störungen des Zentralnervensystems wie Krämpfe, Neuritiden und Polyneuritiden (20), die öfters den Wechsel des Medikaments erforderlich machen (1).

Allergische Beschwerden in Form von asthmoiden Zuständen, Eosinophilie und Myalgien werden selten beobachtet.(34). Dermatologische Nebenerscheinungen bestehen häufig in einer Akne vulgaris (19) oder einer Neigung zu Follikulitiden.

HEILMEYER beobachtete ein Erythema exsudativum multiforme. Mehrfach kann man Urtikaria und rosacea-ähnliche Ausschläge finden (22).

Wie bei SM und PAS sind bei INH-Therapie Kontakt-ekzeme möglich (28).

TSC ist toxischer als PAS, INH und SM (37). An Ne-

benwirkungen werden bei 1 - 2 % der Behandelten gastro-intestinale Beschwerden beobachtet (33). Bei hoher Dosierung findet man Blutbildveränderungen (5, 12) und degenerative Leberverfettung.

Allergische Erscheinungen sind relativ selten (27). Sie kommen gehäuft vor bei fisch- und käsereicher Nahrung (2, 22).

Man findet scarlatiniforme und morbilliforme Exantheme, Exantheme mit hämorrhagischer Note und selten urtikarielle Ausschläge. KLEE beobachtete bei gleichzeitiger Anwendung anderer chemotherapeutischer Mittel eine Steigerung der Contebenallergie. Zugleich scheint Conteben auch die allergische Disposition gegen Pyramidon und Chinin zu erhöhen.

Die Nebenwirkungen des ETH, eines "zweitklassigen" Tuberkulostatikums, das in letzter Zeit häufig benützt wird, sind selten (34). Die wichtigste Intoleranz geht vom Intestinaltrakt aus mit Inappetenz, Nausea, Diarrhoen und Obstipation. An dermatologischen Symptomen findet man häufig Akne.

Cycloserin zeigt Nebenreaktionen, die in erster Linie die Psyche und das Zentralnervensystem

betreffen (1) und potenziert bei gleichzeitiger INH-Gabe auftreten. Außerdem sind Erscheinungen des Magen-Darm-Traktes nicht selten. Allergische Reaktionen sind sehr selten und harmlos.

Unter Viomycinbehandlung stehende Patienten weisen in 50 % der Fälle unerwünschte Symptome auf (31). Toxische Schäden der Nieren und des statoakustischen Systems sind häufig und z. T. irreversibel.

Allergische Hautexantheme findet man heute infolge der besseren Reinheit der Präparate kaum mehr. Eosinophilie tritt aber immerhin bei ca. 25 % der Behandelten auf (34).

Kanamycin schädigt ebenfalls wie SM das statoakustische System (5, 1). Mit Ausnahme einer Eosinophilie sind klinische, allergische Zeichen kaum zu beobachten. Früher wurden sie wahrscheinlich durch Verunreinigungen häufiger beobachtet.

In Tabelle 2 sind die Wirkungen der wichtigsten Tuberkulostatika auf die Haut zusammengestellt.

	Exanthem scarlatiniform morbilliform	Urtikaria	Purpura	Pruritus	angio- neurotisches Ödem	Erythema exsudativum multiforme	Erythro- dermie	Akne	Schleimhaut
PAS	x	x		x	x				x
SM	x	x	x	x		x	x		x
INH		x	x	x		x	x	x	
ETH								x	
TSC	x		x						
VM	x			x					
KM				x					
CS				x					

4. Allergienachweis bei Tbc-Patienten im Epikutan-
test und in der Agar-Gel-Diffusion und Wertung ihrer
Aussagekraft.

Wir konnten 146 ausgewählte Patienten des Tbc-Sanatoriums Davos-Wolfgang untersuchen. Diese Patienten erhielten während ihrer Behandlung bis zum Tage der Testung folgende Medikamente:

Medikament	Anzahl der mit d. Medikament Behandelten	durchschnittlich erhaltene Menge in Gramm
TSC	48	4,63
ETH	34	14,56
SM	136	68,2
PAS	132	1492,0
INH	138	115,84
CS	32	21,5
PZA	9	7,7
KM	7	1,68
VM	13	5,31
Capreomycin	7	2,83
Terravenös	15	2,22

Bei allen Patienten erhoben wir die Anamnese hinsichtlich Unverträglichkeitserscheinungen und

eruierten das von den Behandelten für die Nebenwirkungen angeschuldigte Medikament.

Anschließend prüften wir alle Patienten mit dem Epikutantest mit verschiedenen Allergenen.

Nur bei den im Hauttest positiven Patienten führten wir anschließend die Agar-Gel-Diffusion durch.

Von 146 überprüften Tbc-Patienten klagten 32 über gastrointestinale Beschwerden, wie Anorexie,

Nausea, Inappetenz, Diarrhoen und Obstipation.

18 Kranke führten die Erscheinungen auf PAS zurück, 7 auf INH, 2 auf SM, 2 auf ETH, 2 auf TSC und 1 auf CS.

15 der Behandelten bemerkten Störungen des Gehör- und Gleichgewichtorgans wie Schwindel, Ohrensausen und Schwerhörigkeit. 14 Patienten beschuldigten SM und 1 Patient führte die Erscheinungen auf KM zurück.

Hauterscheinungen in Form von Pruritus, Ekzemen und Akne hatten 25 der Getesteten. 15 Personen gaben als Ursache PAS an, 8 INH, 1 TSC und 1 ETH.

12 der Tbc-Patienten hatten zugleich Asthma.

Die Tabelle 3 zeigt eine Zusammenstellung der Symptome und der ursächlich angeschuldigten Medikamente:

davon litten an:

Medikament	Zahl der Patienten	Magen-Darm Symptome	otologische Symptome	Hauterscheinungen
TSC	48	2		1
ETH	34	2		1
SM	136	2	14	
PAS	132	18		15
INH	138	7		8
CS	32	1		
PZA	9			
KM	7		1	
VM	13			
Capreomycin	7			
Terravenös	15			

Wir verwendeten für die Epikutanproben industriell hergestellte Testpflaster und prüften mit folgenden 24 Allergenen:

Paragruppe (Mischsalbe), Kal. bichrom., Co-sulfat, Ni-Sulfat, Medikamentengemisch, Acceleratoren (Mischsalbe), Formalin, Novocain, U-Salbe (Mischsalbe-ätherische Öle), G-Salbe (Mischsalbe-ätherische Öle), E-Salbe (Mischsalbe-ätherische Öle), Streptomycin, Hexameth., Neomycin, Terpentin, PAS, Neoteben, Trecator, TSC, Cycloserin, Viomycin, Capreomycin, Kanamycin und Pyrazinamid.

Um auch noch "verzögerte" Spätreaktionen zu erfassen wurden die Ergebnisse nicht nur nach 24, 48 und 72 Stunden abgelesen, sondern jeweils auch noch am 5. und 6. Tag.

20 der Untersuchten haben positive Resultate gezeigt, davon 18 auf die "Paragruppe", 1 auf Medikamentengemisch, 1 auf Acceleratoren. Die Reaktionen waren bereits nach 24 Stunden voll ausgeprägt.

Ergebnisse der Epikutantestung:

Antigen	Zahl der positiven Reaktionen
Paragruppe	18
Medikamente	1
Acceleratoren	1

Da alle positiven Erscheinungen durch gemischte Extrakte hervorgerufen wurden, "splitterten" wir diese noch "auf" d. h. führten zusätzliche Testungen mit den einzelnen Teilantigenen durch. Beim 2. Durchgang fanden wir dann aber bei den Patienten mit ursprünglich positiven Ausfall auf Medikamente und Acceleratoren und bei 4 Patienten der Paragruppe keine eindeutigen Reaktionen mehr.

Strukturformeln siehe Anhang.

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse dieser Nachtestung nach Aufsplitterung der Paragruppe in ihre einzelnen Bestandteile von umschriebener Rötung, Schwellung bis Pustelbildung differenziert eingetragen.

- + Rötung
- ++ Schwellung
- +++ Pustelbildung

Eingenommene Medikamente bis zum Testtag

Nr.	Patient	TSC	ETH	SM	PAS	INH	GS	PZA	KM	VM	Capreomycin	Terravenom
1.	G. E.		43	25	849	58						
2.	St. F.	15,35		52	716	56						
3.	Sche. P.			13	312							
4.	S. J.			24	1104	48						
5.	T. E.		78	71,5	1620	52	55,7		6			23
6.	W. H.			10	240	12						
7.	Z. M.		51,7	16,5	3144	101	10,64			23,5		
8.	R. H-W.			51,5	1236	25,7						
9.	Schr. P.	10,56		16	1049							
10.	K. H-J.			11	2004	10,2						
11.	K. A.			79	1740		96		17		50	
12.	C. E.	1,2			3690	68						
13.	C. B.				288	13,8						
14.	N. H.	26,3			2160							
15.	G. A.			65	1161	79,5						
16.	G. J.			10	840							
17.	H. W.			32	768	25,6						
18.	P. H-G.	17,55	17,75		1195	7,6						6,25

Klinische Symptome bei den
Betroffenen Patienten

Nr.	Magen-Darm-S.	Haut-S.	Atemwegs-S.	Otologische-S.	v. Patienten beschuldig- tes Medikament
1.	Nausea	Ekzem			PAS
2.					
3.					
4.			Asthma, Bronchitis		
5.		Ekzem, Pruritus			INH
6.	Übelkeit				PAS
7.			Bronchitis		
8.					
9.	Diarrhoeen	Pruritus, Herpes zoster			PAS
10.					
11.		Ekzem	Bronchitis	Hörstörungen	SM, PAS
12.					
13.					
14.	Übelkeit				PAS
15.	Übelkeit	Ekzem		Otitis media	INH, SM
16.					
17.			Bronchitis		
18.	Übelkeit		Asthma		PAS

Bei einem Vergleich der Patienten mit positiven und der mit negativen Epikutantest waren Unverträglichkeitserscheinungen der "Parapatienten" relativ gesehen etwas häufiger, als die der Kranken ohne positiven Hauttest.

6 der 18 Personen hatten Magen-Darm-Störungen, 2 Erscheinungen des statoakustischen Systems und 5 dermatologische Symptome.

Die Tabelle 5 zeigt die Menge des jeweiligen Medikamentes auf, das die "Para-Gruppen"-Patienten bekommen hatten, die Anzahl der mit dem Therapeutikum Behandelten, die Symptome und das dafür angeschuldigte Medikament.

	Menge in Gramm	Anzahl der Patienten	Magen-Darm Symptome	otol. Symptome	Haut- erschei- nungen
TSC	3,94	5			
ETH	10,58	4			
SM	26,47	14		2	
PAS	1339,77	18	5		3
INH	30,96	13	1		2
CS	9,18	3			
PZA					
KM	1,27	2			
VM	1,28	1			
Capreomy.	2,77	1			
Terravenös	1,65	1			

Tabelle 6 zeigt einen Vergleich der gesamten Patienten mit den Patienten, die im Epikutan-test positiv reagiert hatten.

	SM	PAS	INH	insgesamt
A gesamte Pat.	136	132	138	146
B 20 ausgewählte Patienten	14	18	13	20
Durchschnittliche Medikamentenmenge				
A	68,2 gr	1492 gr	115,84 gr	
B	26,47 gr	1339,77 gr	30,96 gr	
Unverträglichkeitserscheinungen				
A	11,61 %	25,0 %	10,87 %	47,48 %
B	14,28 %	44,44 %	23,07 %	81,79 %
davon wahrscheinl. allergische Sympt.				
A	0 %	11,35 %	5,79 %	17,14 %
B	0 %	27,77 %	15,38 %	43,15 %

Zur anschließenden Agar-Gel-Diffusion benützen wir die Seren der 20 Patienten, die beim ersten Durchgang der Hauttestung positiv reagiert hatten.

Als Antigene wählten wir folgende 18 Stoffe:

Trecator, VM, KM, Novocain, SM, PAS, INH, TSC, CS, Capreomycin, Pyrazinamid, ein Sulfonamid, einen Anilin-Farbstoff, Dinitrobenzol, p-Phenylendiamin, p-Toluyldiamin, p-Nitrodimethylanilin, Nipagin M.

Die Methode wurde wie auf Seite 8 angegeben ausgeführt. Die Ergebnisse haben wir wiederum nach 24, 48 und 72 Stunden abgelesen.

Alle 20 Patienten zeigten starke Ausfällungen auf Ethionamid. Da uns dieses Ergebnis als "Allergie-Hinweis" sehr unwahrscheinlich erschien, führten wir sofort eine Nachtestung durch:

Wir benützten in diesem Fall nicht nur abermals die bereits verwendeten Seren, sondern zusätzlich noch Seren von 4 Versuchspersonen, die noch nie das Medikament bekommen hatten und dazu das Serum eines Patienten, der zwar Ethionamid bekam, aber keinen positiven Epikutantest und keinerlei Hinweise für allergische oder sonstige

Unverträglichkeitserscheinungen gehabt hatte. Beim Ablesen fanden wir wiederum ausgesprochen starke Ausfällung, d. h. nicht nur bei den Patientenserien, sondern im gleichen Ausmaß auch bei den anderen Versuchspersonen.

Die große Rate der positiven "Paragruppen-Reaktionen" im Epikutantest ist an sich nicht überraschend (s. Seite 13). Nach der Theorie von ADO gehören zur Paragruppe Antigene von der Art der "Zeugen".

Sie werden in den Tests relativ häufig nachgewiesen, verursachen aber weniger häufig allergisch-klinische Erscheinungen. Das würde erklären, warum auch bei unseren Fällen nur ein Teil der 18 Patienten mit positiver Hauttestung auf Paragruppen klinisch ausgeprägtere allergische Symptome zeigt.

Auffällig ist bei der "Aufsplitterung" der Paragruppen das geringe Erscheinen einer positiven Reaktion auf PAS, denn eine Sensibilisierung gegen PAS wäre bei Tbc-Patienten gehäuft vorstellbar, soll allerdings auch nach der Literatur nicht besonders häufig zu beobachten sein.

Besonders zu beachten waren aber bei der Kontrolle im Agar-Gel-Diffusionstest die positiven Präcipitationslinien aller Probanden gegen ETH. Anamnestisch war nur bei 4 Patienten eine Sensibilisierung gegen ETH anzunehmen. Allerdings werden in der Literatur allergische Erscheinungen auf Ethionamid überhaupt nicht aufgeführt.

Die Diskrepanz zwischen Agar-Diffusionstest und Hauttestungen wurde also ebenso wie im ersten Durchgang wiederum beobachtet und entspricht damit dem einheitlich positiven Ergebnis der vorigen Probandengruppe gegen Aspirin. Dies macht es unwahrscheinlich, daß in diesem Fall mit dem Agar-Diffusionstest präcipitierende Antikörper (entstanden im Zuge einer primären Sensibilisierung) nachgewiesen wurden. Zu diskutieren wäre eventuell noch der hier erfolgte Nachweis eines "allergischen Terrains" bzw. einer allergischen Disposition mit polyvalenter Sensibilisierung.

Diese Deutung wird aber unwahrscheinlich, wenn man die positiven Diffusionsteste der Probanden berücksichtigt, die noch nie einen Kontakt

mit ETH hatten. So mußte man sich zumindest beim ETH die Frage stellen, in welchem Ausmaße es sich überhaupt bei den positiven Agar-Gel-Diffusionstesten um echte immunologische Reaktionen handelte und wann evtl. nur eine unspezifische physiologisch-chemische Reaktion mit unbekannten Serumbestandteilen vorlag. Diese Frage war dann noch dahin zu erweitern, ob in beiden Fällen nur ähnliche oder (makroskopisch-) optisch nicht voneinander zu unterscheidene Präcipitationsformen zu beobachten sein würden.

Aus technischen Gründen konnten wir dem aber nur noch mit einer Versuchsanordnung nachgehen:

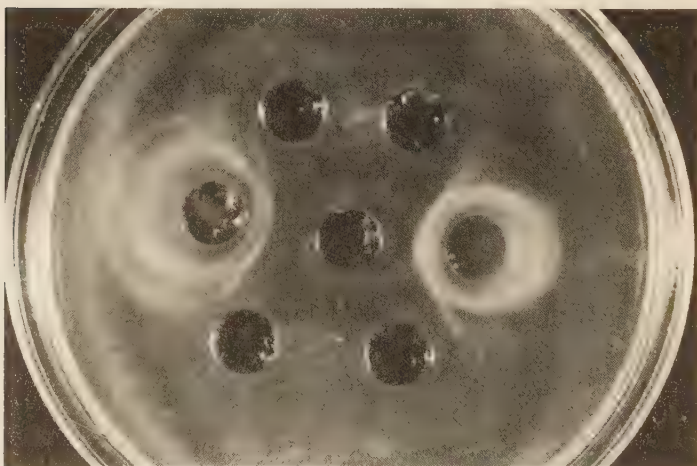
Um evtl. den Bestandteil des Blutes ermitteln zu können, der so stark zu einer allergischen oder unspezifischen Präcipitations-Reaktion mit ETH geführt haben könnte, verglichen wir in den Nachuntersuchungen das Blut einer nicht vorbehandelten Versuchsperson und das eines ETH-Patienten miteinander.

Wir legten je 8 Agarplatten an, brachten in die Mitte der Platten das Medikament und in je 2 der umliegenden Löcher jeweils einen Bestandteil des Blutes:

- | | | |
|----|--------|--------------------------------|
| 1. | Schale | Leukozyten gewaschen |
| 2. | " | Leukozyten ungewaschen |
| 3. | " | Erythrozyten gewaschen |
| 4. | " | Erythrozyten ungewaschen |
| 5. | " | "aktives" Serum |
| 6. | " | "inaktives" Serum |
| 7. | " | Erythrozyten + aktives Serum |
| 8. | " | Erythrozyten + inaktives Serum |

In jeder der Schalen fanden wir starke Ausfällungen.

Abbildung 3 zeigt diese Reaktion mit inaktivem Serum, Abbildung 4 zeigt diese Reaktion mit gewaschenen Leukozyten.



D. Diskussion

Unsere vergleichenden Untersuchungen zwischen dem Epikutantest und der Agar-Gel-Diffusion nach OUCHTERLONY deckten keine offenkundigen Relationen auf, ein Ergebnis, das auch von anderen Untersuchern beschrieben wurde (6).

Im Epikutantest werden primär in der Haut sessile Antikörper nachgewiesen. Bei allergisch bedingten, ekzematösen Hautveränderungen, durch Kontakt oder hämatogen entstanden, fällt der Epikutantest daher in den meisten Fällen positiv aus. Die für die meisten allergischen Erscheinungen verantwortlichen "Reagine", Antikörper, die im Serum nachweisbar, somit auch im PRAUNITZ-KÜSTNER'SCHEN Versuch übertragbar sind, werden im Epikutantest nicht so sicher nachgewiesen, sondern intrakutan.

Vom Agar-Diffusionstest nimmt man an, daß er präzipitierende Antikörper nachweisen kann, also wahrscheinlich auch die Reagine, die für die meisten allergischen Erscheinungen vom Soforttyp, wie Urtikaria, Quincke-Ödem, Schock und die Allergosen-Atopien, wie Asthma als Ur-

sache angenommen werden.

Die z. T. sehr widersprechenden Meinungen über den Aussage-Wert der Agar-Gel-Diffusion erscheinen gerechtfertigt:

Unsere eigenen Untersuchungen ließen in keinem Fall eindeutige Präcipitationen erkennen, die für eine echte Sensibilisierung gesprochen hätten. Es erscheint somit unwahrscheinlich, daß im Agar-Gel-Diffusionstest absolut sicher eine primäre Sensibilisierung gegen ein Medikament nachgewiesen werden kann.

Auch Immunologen, die routinemäßig die Gel-Diffusionsmethode benutzen, mußten uns bestätigen, daß ein Teil der hier beschriebenen "unspezifischen" Präcipitationen primär als "echte allergische" Reaktionen imponieren. Erst in Vergleichen dieser Ergebnisse mit klinischer Anamnese, der Antigen-Exposition der Probanden und mit den Untersuchungsergebnissen der Hautteste tauchen hier Zweifel an der allergischen Genese der Präcipitationen auf. Schon eine kleine Änderung der Versuchsanordnung im Gel-Diffusions-Test ließen diese Zweifel zur Gewißheit werden.

Der Versuch einer zusätzlichen Überprüfung der Ergebnisse durch immuno-elektrophoretische Untersuchungen erübrigte sich somit.

Solche Nachkontrollen sollten aber zumindest dann angebracht sein, wenn Präcipitationen nicht absolut mit allen anderen Untersuchungsergebnissen korrespondieren.

E. Zusammenfassung

1. Unter dem Eindruck sehr optimistischer Berichte über den angeblich höheren Aussagewert der Agar-Gel-Diffusion (nach OUCHTERLONY) gegenüber den Hauttesten auch bei verschiedenen Medikamenten-Allergien wurden entsprechende vergleichende Versuchsreihen durchgeführt.
2. Bei ausgewählten Medikamenten-Allergikern.
3. Bei 146 Tbc-Patienten eines Sanatoriums mit vorausgegangener z. T. hoher, tuberkulostatischer Therapie.
4. Die einzigen positiven Präcipitationen zeigten sich auf
 - a) Aspirin
 - b) Ethionamid

dann aber durchgehend bei allen Probanden, d. h. nicht nur bei den Patienten mit entsprechender Medikamenten-Vorbehandlung, sondern auch bei nicht-behandelten Versuchspersonen. Es ließ sich nachweisen, daß es sich bei keiner der Präcipitationen um echte AG-AK-Reaktionen gehandelt haben dürfte.

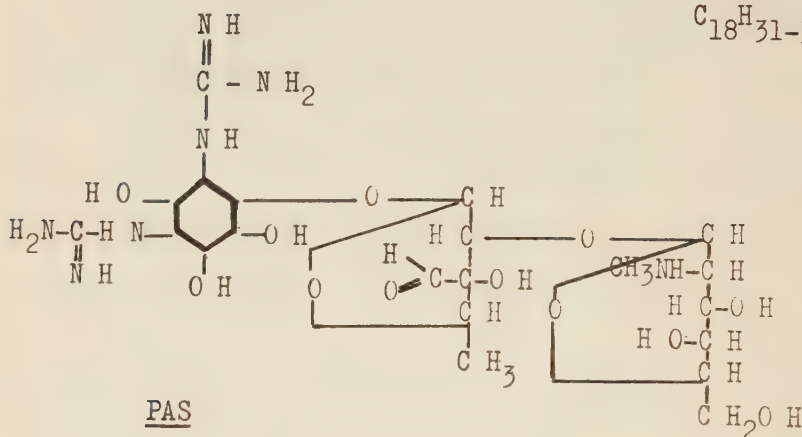
5. Aus unseren Untersuchungen kann man die Schlußfolgerung ziehen, daß Agar-Gel-Diffusion und Epikutantest wertvolle Hinweismethoden, keinesfalls aber beweiskräftig für allergische Reaktionen und Erkrankungen sind.

Ihre Handhabung ist z. T. schwierig und über den "effektiven Wert" der Methoden, d. h. die Interpretation der Ergebnisse kann in jedem Einzelfall nur in Kombination mit anderen Untersuchungen eine ausreichende verbindliche Aussage gemacht werden. Bei der Medikamenten-Allergie gegenüber Haptenen dürfte der "klassische Epikutantest" auf jeden Fall noch nicht zu ersetzen sein.

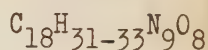
F. Anhang

Strukturformeln der wichtigsten Testsubstanzen

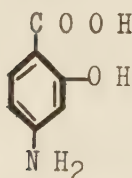
Streptomycin



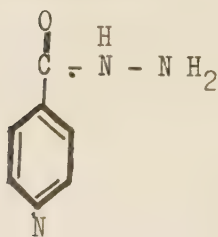
Viomycin



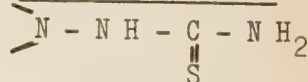
PAS



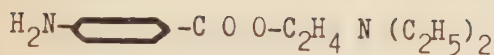
Neoteben



Thiosemicarbazone



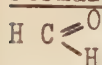
Novocain



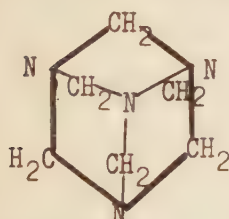
Kanamycin

ist chemisch dem Streptomycin nahestehend.

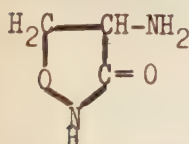
Formalin



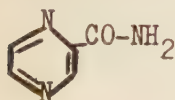
Hexamethylenetetramin



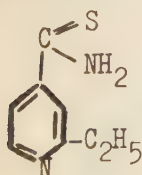
Cycloserin



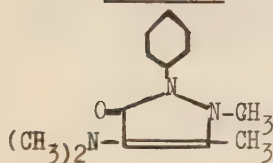
Pyrazinamid



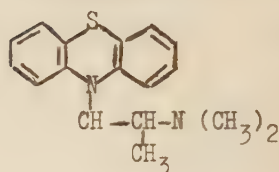
Trecator



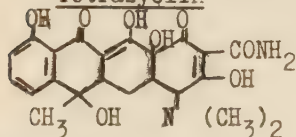
Pyramidon



Phenergan



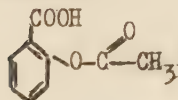
Tetrazyclin



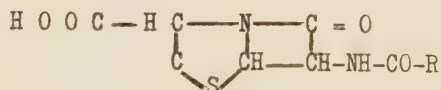
Paraxin

ist ein Chlorampheni-
colderivat

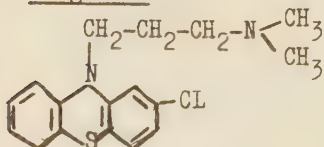
Aspirin



Penicillin

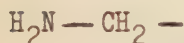


Largactil

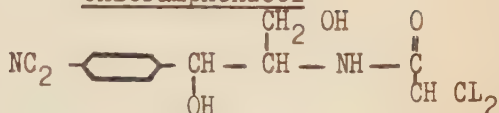


Bestandteile der Paragruppe

Marfanil



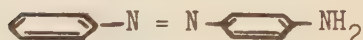
Chloramphenicol



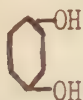
Anaesthesin



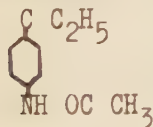
p-A-Azobenzol



Hydrochinon



Phenacetin



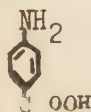
Sulfanilamid



Anilin



p-Aminobenzoessäure



G. Literaturverzeichnis

- Adam, W. Antibiotika
in Kuemmerle, Klinik und Therapie der
Nebenwirkungen
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1960,
87-139 (1)
- Adam, W. Wirkungen der Tuberkulostatika in der
Dermatologie
in Kuemmerle, Klinik und Therapie der
Nebenwirkungen
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1960,
842-859 (2)
- Albahary, C. Malades medicamenteuses
Masson, Paris, 1953, 161 (3)
- Augustin, R. Chemical, biochemical and immunological
advances in allergy, with special reference
to pollens and their standardization
Quart. Rev. Allergy 9, 1955, 504-560 (4)
- Banzer, G. Arzneitherapie des prakt. Arztes
Verlag Urban u. Schwarzenberg, München/Berlin,
1952, 112-154 (5)
- Berova, N. u.
D. Naumova Auswertung der Gel/Agar-Diffusionsmethode
zur Erkennung der medik. Allergie
Der Hautarzt 15, 1964, 377-381 (6)
- Borelli, S. u.
N. Berova Vergleichende allergologische Untersuchungen
bei Neurodermitis constitutionalis atopica
Hautarzt 16, 1965, 708 (7)

- Cohen, A. C.
Glinski, G. C. Hypersensitivity therapy to SM
J. Allergy 22, 1951, 63 (8)
- Dennig, H. Sulfonamide u. Antibiotica
in Cobet, Gutzeit, Bock
Klinik der Gegenwart II
Verlag Urban u. Schwarzenberg,
München/Berlin, 1956, 389-416 (9)
- Dietel, H. Toxidermie nach INH
Dermat. Wschr. 129, 1954, 618 (10)
- Eremjan, A. V. Parallergische Erscheinungen,
verursacht durch PAS-Behandlung
Sovet. Med. 16, 1952, 30 (II)
- Franck, R. Moderne Therapie
Schlütersche Buchdruckerei
Verlagsanstalt 3, Hannover 1963,
50-53 (12)
- Giovanni, M. SM Toxizität
in Brunner und Machcek
Antibiotica
Verlag Hans Carl Nürnberg, 1962,
97-100 (13)
- Gronemeyer, W. Allergie
in Dennig II, Lehrbuch der Inneren
Medizin
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964,
723-731 (14)
- Gronemeyer, W. Arzneimittelallergie
in Hansen, Allergie
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1957,
377-418 (15)

- Güttich, F. W.
Weik, J.
Wentz, D. SM Kontaktdermatitis
Klin. Wschr. 28, 1950, 25 (16)
- Hansen, K. Nebenwirkungen der modernen
medikament. Therapie mit beson-
derer Berücksichtigung der
allergischen Reaktionen
Verhandl. Dtsch. Ges. Inn. Med.
60, 1954, 428 (17)
- Jegyi, E. Probleme der Berufsdermatosen im
Licht der Klinik für industrielle
Hauterkrk.
Zbl. Haut-Geschl. Krkh. 91, 1955,
300 (18)
- Heilmeyer, L.
Schaich, W.
Buchegger, G.
Walter, A. M. Vorläufiger Bericht über INH auf
Grund experimenteller und klinischer
Untersuchungen
Münch. Med. Wschr. 94, 1952, 203 (19)
- Helwig, B. Tuberkulostatika
Moderne Arzneimittel
Wissensch. Verlagsgesellsch. mbH,
Stuttgart, 1961, 368-383 (20)
- Heymer, B. Tuberkulose
in Dennig, Lehrbuch der Inneren
Medizin, Bd. I
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964,
294-298 (21)

- Kämmerer, H. Allergene und Allergengruppen
Allergische Diathese und allergische
Erkrankungen
Verlag v. J. F. Bergmann, München, 1956,
172-183 (22)
- Klinger, W. Antibiotika u. Sulfonamide in der
Therapie innerer Erkrankungen
in Kleinsorge
Gustav-Fischer-Verlag, Jena, 1966,
45-61 (23)
- Langer, E.
Krüger, H. Zur Frage der Berufsdermatosen
Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 17, 1954,
227-233 (24)
- Matras, A. Zur Kenntnis der Nebenwirkungen und
Hautschädigungen durch SM insbeson-
dere beim Pflegepersonal
Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 14, 1953,
237 (25)
- Melki, G. R.
Dubsky, E. Statistiques du laboratoire des
tests de l' année 1953
Zbl. Haut-Geschl.-Krk. 91, 1955,
299 (26)
- Mordasini, E. Tuberkulostatika
in Kümmerle
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1960,
364-396 (27)
- Münch, H. Isonikotinsäurehydrazid-Kontaktdermatitis
Intern. Arch. Allergy 5, 1954, 298 (28)

- Ouchterlony, Ö. Progress in Allergy 5
S. Karger, Basel, 1958, 12-13 (29)
- Pallister, R. A. Death from dermatitis and stomatitis
during streptomycin therapy
Brit. med. J. 4639, 1949, 1271 (30)
- Pitts, F. W.
Fitzpatrick, M. E.
Dye, W. E.
Temple, C. W. Intermittent viomycin therapy in
pulmonary tuberculosis, employed
singly or in combination with
intermittent streptomycin or daily PAS
Diss. Chest. 23, 1953, 241 (31)
- Sidi, E.
Hinchey, M. Les dermites provoquées par les
Thérapeutiques locales ces dix
dernières années
Zbl. Haut-Geschl.-Krk. 93, 1955/56,
26 (32)
- Sylla, A. Lungenkrankheiten
Verlag Urban u. Schwarzenberg,
München/Berlin, 1952, 558-565 (33)
- Trendelenburg, F. Die Lungen-Tbc des Erwachsenen und
ihre konservative Behandlung
in Cobet, Gutzeit, Bock
Klinik der Gegenwart Bd. 6
Verlag Urban u. Schwarzenberg, 1958,
223-295 (34)
- Tzanck, A.
Sidi, E. Un cas d' intolérance à l' acide
para-amino-salicylique
Bull. fr. dermat. syph. 57, 1950,
504 (35)

Vonkennel, J.
Schoog, M.

Chemotherapeutika und Antibiotika
in Gottron und Schönfeld
Dermatologie und Venerologie
Bd. 1, Teil 12
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1963
1131-1158 (36)

Walter, A. M.
Heilmeyer, L.

Streptomycin
Antibiotikafibel
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1954,
189 (37)

Walther, H.

Beitrag zu Hautschädigungen durch
einige neuere Arzneimittel
Hautarzt 7, 1956, 546 (38)

H. Lebenslauf

Geboren wurde ich, Ingrid Falco, am 19. 5. 1940, in Weiden/Opf., als Tochter des Kaufmanns Theodor Falco und seiner Ehefrau Margarete, geb. Meissner.

Ich besuchte die Mädchen-Oberrealschule in Weiden, an der ich im Sommer 1959 das Abitur ablegte.

Die vorklinischen und klinischen Semester hörte ich in München und legte hier im Sommer 1966 das medizinische Staatsexamen ab.

